

СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ ВОССТАНОВЛЕННОГО ГЛУТАТИОНА В КРОВИ КАК ОДИН ИЗ ФАКТОРОВ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ РАЗВИТИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ СТРЕССЕ

Казакевич В.Б., Маслова Г.Т., Чумак А.Г.

УО «Белорусский государственный университет», Беларусь

В развитии ряда заболеваний существенная роль принадлежит активации свободнорадикальных реакций, сопровождающихся усилением перекисидации липидов, образованием токсических продуктов и повреждением клеточных мембран и белков. Среди компонентов защитной антиоксидантной системы особое место занимает восстановленный глутатион (GSH). Этот трипептид, присутствующий во всех клетках человека и животных в значительных концентрациях, играет исключительно важную роль в обмене веществ, благодаря участию в различных антиокислительных и детоксикационных реакциях, а также в значительной степени определяет эффективный восстановительный потенциал клеток и тканей в норме и патологии [1]. Весьма вероятно участие GSH в стресс-лимитирующих реакциях организма при действии различных неблагоприятных факторов внешней среды (например, гипертермии), однако систематически этот вопрос не исследовался. В настоящее время проведен тщательный анализ состояния активности антиоксидантных ферментов и содержания восстановленного глутатиона в печени крыс при перегревании [2], в то же время влияние теплового стресса на уровень GSH в других органах и тканях изучено недостаточно.

Целью данной работы являлось изучение влияния теплового стресса на уровень восстановленного глутатиона в сердце, мозге, печени и крови крыс.

Материалы и методы исследований. Эксперименты выполнены на 16 белых крысах обоего пола массой 150-200 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Перегревание наркотизированных крыс (тиопентал натрия в дозе 100 мг/кг, внутривенно) осуществляли в термостатируемой камере в течение 60 мин при температуре 39-40 °C. Ректальная температура к концу опыта составляла $39,6 \pm 0,2$ °C. По окончании перегрева у животных извлекали мозг, печень, сердце и производили забор крови, используя в качестве антикоагулянта гепарин. В 10%-ом гомогенате соответствующих органов и в цельной крови определяли содержание восстановленного глутатиона по методу [3]. Выполнены следующие экспериментальные серии: серия 1 — интактные животные, серия 2 — наркотизированные животные; серия 3 — наркотизированные животные + перегревание.

Результаты и их обсуждение. При оценке содержания восстановленного глутатиона в биологических пробах исследованные органы расположились в следующем порядке: кровь > печень > сердце > мозг. После наркотизации животных, а также тепловой процедуры соотношение уровней GSH не изменилось: по прежнему, максимальное его содержание зафиксировано в крови, затем печени и мозге. Наиболее выраженные сдвиги в содержании восстановленного глутатиона в условиях теплового стресса отмечались в крови, уровень GSH достоверно снизился с $3,2 \pm 0,3$ до $2,5 \pm 0,1$ мкмоль/мл ($p < 0,05$). Аналогичная динамика содержания восстановленного глутатиона отмечена в печени: снижение с $2,5 \pm 0,1$ до $1,7 \pm 0,31$ мкмоль/г ($p < 0,05$). Существенных изменений уровня GSH в сердце (контроль - $0,8 \pm 0,13$, гипертермия - $0,9 \pm 0,03$ мкмоль/г) и мозге (контроль - $0,65 \pm 0,03$, опыт - $0,68 \pm 0,04$ мкмоль/г) в условиях перегрева не выявлено.

Обнаруженное в работе истощение фонда восстановленного глутатиона в крови и печени при тепловом воздействии позволяет предположить, что оно обусловлено не прямым действием тепла, а является закономерным звеном в развитии системного стрессового ответа организма на перегревание. Как известно, эритроциты содержат GSH в высокой концентрации. Этот трипептид играет специфическую роль в функционировании эритроцитов, например, в процессе восстановления метгемоглобина в гемоглобин, поддерживает белки мембран в восстановленном состоянии, что необходимо для сохранения структурной целостности эритроцитов.

Важным свойством гемоглобина является его высокоаффинное взаимодействие с монооксидом азота, выделяемым эндотелием сосудов. NO связывается как с гемом, так и с тиольными группами глобиновой цепи, образуя S-нитрозогемоглобин (SNO-Hb) [4]. Эритроциты, перехватывая NO в терминальных артериолах и капиллярах, уменьшают его участие в вазодилатации.

Однако, способность эритроцитов накапливать монооксид азота отнюдь не уничтожает его биологическую активность. При изменении параметров окружающей среды (pO_2 , pH, восстановительный потенциал) накопленный монооксид азота может высвобождаться. Установлено, что при повышении концентрации восстановленного глутатиона гемоглобин начинает действовать как источник NO и вазодилататор, а при снижении – как накопитель монооксида азота и вазоконстриктор [5-7].

Можно предположить, что в условиях снижения уровня восстановленных тиолов в сосудистой системе, главным из которых в эритроцитах является GSH, эффективность действия сосудорасширяющих медиаторов (например, ацетилхолина) будет снижаться из-за захвата NO гемоглобином крови. Таким образом, в условиях длительного теплового стресса может развиваться стойкая дисрегуляция сосудистого тонуса и

эндотелиальная дисфункция, обусловленная снижением уровня GSH. Поскольку в печени, являющейся главным органом синтеза всего циркулирующего в крови глутатиона, тоже происходит его снижение, то ситуация по мере увеличения длительности воздействия может только усугубиться.

Работа выполнена при поддержке БРФФИ (проект № Б07К-041).

Литература:

1. Черенкевич С.Н., Мартинович Г.Г., Мартинович И.В. Редокс-свойства клеток: теория и эксперимент. // Матер. межд. конф. «Сигнальные механизмы регуляции физиологических функций». Минск.—2007. —С.307-309.
2. Morrison J., Coleman M., Aunan E., et al. Aging reduces responsiveness to BSO- and heat stress-induced perturbations of glutathione and antioxidant enzymes. // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.—2005.—Vol. 289.—P. R1035-1041.
3. Habeeb A.F. Reaction of protein sulfhydryl groups with Ellman's reagents // Methods Enzymol.—1972.—№25.—P. 457-464.
4. Wolzt M., MacAllister R., Davis D. et al. Biochemical characterization of S-nitrosohemoglobin. Mechanisms underlying synthesis, NO release, and biological activity. // J. Biol. Chem.—1999.—Vol. 274.—P.28983-28990.
5. Bonaventura C., Ferruzzi G., Tesh S., Stevens R.D. Effects of S-nitrosation on oxygen binding by normal and sickle cell hemoglobin. // J. Biol. Chem. —1999.—Vol. 274.—P. 24742-24748.
6. Tejedor C., Lorente J., Delgado M. et al. Interaction between hemoglobin and glutathione in the regulation of blood flow in normal and septic pigs. // Crit. Care Med. 2002.—Vol. 30.—P. 2493-2500.
7. Datta B., Tufnell-Barrett T., Bleasdale R. et al. Red blood cell nitric oxide as an endocrine vasoregulator: a potential role in congestive heart failure. // Circulation.—2004.—Vol. 109.—P. 1339-1342.

ВИСЦЕРАЛЬНЫЕ СИМПАТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИНТРАТЕКАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ НИТРОПРУССИДА НАТРИЯ

Каравай Т.В., Руткевич С.А., Люзина К.М., Чумак А.Г.

ГУ «Белорусский государственный университет», Беларусь

Эндотелиоциты магистральных, пиальных сосудов, так же как и артерий твердой мозговой оболочки, могут служить одним из тех источников монооксида азота, которые способны увеличить концентрацию NO и его производных в ликворе спинного мозга. Повышение уровня стабильных метаболитов NO на фоне уменьшения концентрации L-аргинина обнаруживается в ликворе после травм, воспалений, при ишемии и болевом синдроме [1-3]. Вполне возможно, что увеличение содержания NO в ликворе служит одним из звеньев дизрегуляции функций висцеральных органов, наблюдаемых при таких событиях. Для